

51

Int. Cl.:

C 07 d

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 3

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 1695 918

Aktenzeichen: P 16 95 918.5 (T 35634)

Anmeldetag: 3. Januar 1968

Offenlegungstag: 6. Mai 1971

Ausstellungspriorität: —

NATIONAL RESEARCH LIBRARY  
OF SCIENCE AND INVENTION  
12 JUL 1971

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminoketonen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt: Steglich, Wolfgang, Dr.; Höfle, Gerhard, Dipl.-Chem.; 8000 München

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 3. 2. 1970

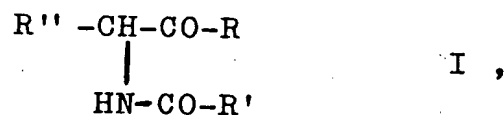
Case 5/377

Dr. So/schl

DR. KARL THOMAE GMBH., BIBERACH AN DER RISS  
=====

Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminoketonen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von N-Acyl- $\alpha$ -aminoketonen der allgemeinen Formel I



sowie von deren entacylierten Derivaten, den  $\alpha$ -Amino-ketonen.

In der obigen Formel bedeutet:

R einen aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-  
aromatischen Rest,

R' einen aliphatischen oder aromatischen Rest oder einen  $\alpha$ -Amino-  
acylrest, der auch Bestandteil einer Peptidkette sein kann, und

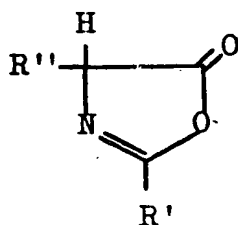
R'' einen aliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest.

Die oben erwähnten aliphatischen Reste können gegebenenfalls durch  
Halogenatome, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen, Aminogruppen,

Carboxyl- oder Carbalkoxygruppen substituiert sein, die erwännten aromatischen und araliphatischen Reste können im aromatischen Ring durch Hydroxyl-, Alkoxy-, Mercapto- und Alkylmercaptogruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, freie Aminogruppen oder Acylamino-gruppen oder durch Carboxylgruppen substituiert sein. Unter hetero-aromatischen Resten sind insbesondere Pyridin und seine alkylsubstituierten Derivate, Chinolin, Indol und seine alkylsubstituier-ten Derivate, Furan, Thiophen und Pymol zu verstehen. Der Rest R kann auch durch die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{---CO---CH---R''} \\ | \\ \text{R'-CO---NH} \end{array}$  substituiert sein, nach

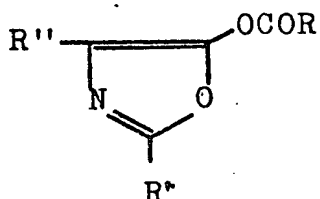
dem erfindungsgemäßen Verfahren sind also auch  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Diamino-di-ketone zugänglich.

Erfindungsgemäß erfolgt die Herstellung der  $\alpha$ -Acylaminoketone der Formel I ausgehend von Oxazolonen der Formel II



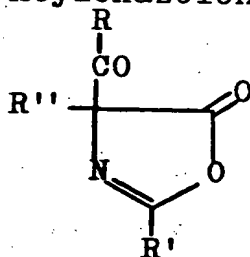
II ,

in der R' und R'' die angeführten Bedeutungen aufweisen, durch O-Acylierung mittels eines reaktionsfähigen Derivats einer Carbonsäure der Formel RCOOH oder mittels des entsprechenden Ketens, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise eines tertiären/aliphatischen Amins, Um-lagerung der gebildeten O-Acylverbindung der Formel III



III ,

in der R, R' und R'' die angeführten Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart einer heteroaromatischen Base, und Spaltung der erhaltenen 4-Acyloxazolone der Formel IV



IV ,

in der R, R' und R'' die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweisen, zu den  $\alpha$ -Acylaminoketonen der Formel I.

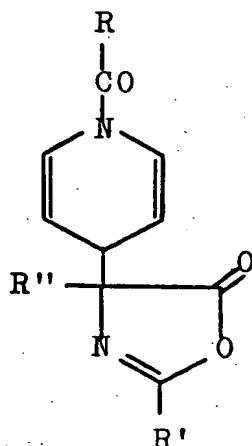
Die Acylierung der Verbindungen der Formel II erfolgt vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Äther, Benzol oder Methylenchlorid, bei Zimmertemperatur oder unter Kühlung. Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäure RCOOH können ihre Anhydride oder gemischten Anhydride, vorzugsweise jedoch ihre Säurehalogenide verwendet werden. Sollen Verbindungen der Formel I erhalten werden, in denen der Rest R durch eine Gruppe der Formel  $\text{—CO—CH—R''}$  substituiert ist,

$$\begin{array}{c} \text{R'—CO—NH} \\ | \\ \text{—CO—CH—R''} \end{array}$$

so werden als Acylierungsmittel die entsprechenden Diketene oder reaktionsfähige Derivate von Dicarbonsäuren, vorzugsweise deren Dihalogenide, verwendet. Eine derartige Acylierung von Oxazolonen ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden, es ist daher durchaus überraschend, daß sich unter den angegebenen Bedingungen nahezu in quantitativer Ausbeute die O-Acylverbindungen der Formel III bilden.

Die Umlagerung der O-Acylverbindungen der Formel III zu Verbindungen der Formel IV erfolgt in Gegenwart einer heteroaromatischen Base, beispielsweise Pyridin, Chinolin oder Picolin, bei Raumtemperatur.

peratur oder bei erhöhten Temperaturen, wobei NMR-spektroskopisch ein Zwischenprodukt der Formel



nachgewiesen werden kann. Arbeitet man bei Raumtemperatur, so ist es erforderlich, das Reaktionsgemisch 1 bis 2 Tage stehen zu lassen, bei erhöhten Temperaturen ist die Reaktion nach wenigen Stunden beendet. Die Ausbeuten sind in beiden Fällen nahezu quantitativ.

Es ist auch möglich, die Verbindungen der Formel IV in einem Arbeitsgang aus den Verbindungen der Formel II zu erhalten, wenn nämlich die Acylierung in Gegenwart einer heteroaromatischen Base durchgeführt wird. In diesem Falle tritt Acylierung und Umlagerung gleichzeitig ein, die Ausbeuten sind jedoch wesentlich schlechter und die erhaltenen Produkte unreiner, so daß die Acylierung in Gegenwart einer tertiären aliphatischen Base für jeden Fall vorzuziehen ist. In manchen Fällen, insbesondere wenn R einen aromatischen Rest darstellt, entstehen auch dann Gemische aus den Verbindungen der Formeln III und IV, die jedoch ohne weiteres mit einer heteroaromatischen Base zu der reinen Verbindung der Formel IV umgelagert werden können, ohne daß eine Minderung der Ausbeute eintritt.

Die 4-Acyloxazolone der Formel IV können isoliert und durch Kristallisation oder Destillation gereinigt werden, es kann aber auch das Reaktionsgemisch zweckmäßigerweise nach Abdestillieren der heteroaromatischen Base im Vakuum, direkt weiterverarbeitet werden. Die Spaltung der Verbindungen der Formel IV zu den Acylaminoketonen der Formel I erfolgt unter Abspaltung von Kohlendioxyd und kann mit Säuren oder sauren Agentien, wie Salzsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Pivalinsäure, Schwefelsäure/Äther, Borfluorid-Ätherat, Oxalsäure, Bernsteinsäure oder mit Pyridin in Eisessig, oder aber auch einem Pyridin-Wassergemisch oder einem Dioxan-Wassergemisch, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Ionenaustausches, durchgeführt werden. Die Spaltung verläuft nur unter ganz speziellen Bedingungen eindeutig in der gewünschten Richtung; vielfach tritt gleichzeitig eine Rückspaltung zu der entsprechenden N-Acylaminosäure ein, insbesondere wenn man mit wässrigen Säuren arbeitet.

Die Spaltung verläuft nahezu quantitativ, wenn man mit wasserfreier Oxalsäure oder Bernsteinsäure, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, oder mit Pyridin in Eisessig bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 100 und 130°C arbeitet. Bei Verwendung der anderen genannten Agentien wird im allgemeinen die Spaltung bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt; in manchen Fällen, beispielsweise bei Verwendung vom Borfluorid-Ätherat, genügt Rühren bei Zimmertemperatur. Stets werden jedoch hierbei beträchtliche Mengen an N-Acylaminosäuren gebildet, so daß die eindeutig bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens in der Verwendung von wasserfreier Oxalsäure oder Bernsteinsäure oder von Pyridin in Eisessig liegt.

109819/2180

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen  $\alpha$ -Acylaminoketone können gewünschtenfalls nach bekannten Methoden, beispiels-

weise durch Kochen mit verdünnten Säuren, zu den entsprechenden  $\alpha$ -Aminoketonen hydrolysiert werden.

Es war zwar bereits bekannt, daß sich  $\alpha$ -Acylaminoketone aus den entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren durch Umsetzung mit einem großen Überschuß an Säureanhydriden in Gegenwart einer Base wie Pyridin herstellen lassen (H.D.Dakin und R. West, J.Biol.Chem. 78, 91, 745, 757 (1928)). Dieses Verfahren läßt sich jedoch nur <sup>mit</sup> Säureanhydriden durchführen, die teilweise nicht ohne weiteres zugänglich sind, mit den entsprechenden Säurechloriden werden nur minimale Ausbeuten erhalten. Dieses bekannte Verfahren ergibt außerdem eine schlechtere Ausbeute; schließlich können mit seiner Hilfe nur solche  $\alpha$ -Acylaminoketone der Formel I hergestellt werden, in denen R und R' die gleichen Bedeutungen aufweisen. Es ist daher durchaus überraschend, daß sich solche Verbindungen, in denen die Reste R, R' und R'' beliebige und untereinander verschiedene Bedeutungen aufweisen können, aus den literatur-bekannten Azlaktone der Formel II in hervorragender, in den einzelnen Reaktionsstufen in nahezu quantitativer, Ausbeute ohne Schwierigkeiten herstellen lassen. Ein besonderer Vorteil des Verfahrens besteht darin, daß sich die Azlaktone der Formel II mit den Halogeniden beliebiger Säuren ohne weiteres in die entsprechenden O-Acylverbindungen umwandeln lassen, so daß der Auswahl des Restes R praktisch keine Grenzen gesetzt sind.

Die für das Verfahren erforderlichen größtenteils literaturbekannten Azlaktone der Formel II lassen sich in einfacher Weise aus den entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren durch Umsetzung mit einem Säurehalogenid in hervorragender Ausbeute erhalten. Die Ausgangsstoffe der Formel II brauchen nicht isoliert zu werden; eine weitere Variante des Verfahrens besteht darin, daß das durch Acylierung der  $\alpha$ -Amino-

säure erhaltene Reaktionsgemisch mit einer Base, vorzugsweise einem tertiären Amin versetzt wird, wobei das Azlaktone der Formel II in der oben beschriebenen Weise O-acyliert wird.

Die erhaltenen  $\alpha$ -Acylamino-ketone der Formel I sowie ihre entacylierten Derivate sind teils literaturbekannt, teils neue Verbindungen. Sie stellen wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von Arzneimitteln dar, beispielsweise lassen sie sich durch Reduktion in die entsprechenden Aminoalkohole überführen.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

#### Beispiel 1

##### a. 5-Acetoxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol

##### aa. Darstellung aus 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on

Zu 6.25 g 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on (36 mmol) und 5 ccm Triäthylamin (36 mmol) in 40 ccm absolutem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung und Rühren langsam 2.7 ccm Acetylchlorid (38 mmol) in 10 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird abfiltriert, das Filtrat i.Vak. eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Ausschütteln mit 1 n HCl, Trocknen über  $MgSO_4$  und Eindampfen i.Vak. liefert 8.2 g Rohprodukt, das durch Destillation i.Vak. rein erhalten wird (Sdp.  $140^{\circ}C$ , 0,4 Torr). Ausbeute 7.3 g (93 % der Theorie), Schmp. nach Umkristallisation aus Petroläther  $59-60^{\circ}C$ .

$C_{12}H_{11}NO_3$  (217.2)

Ber.: C 66,35 H 5,11 N 6,45

Gef.: C 66,28 H 5,18 N 6,22



## bb. Darstellung aus N-Benzoyl-DL-alanin

1.93 g N-Benzoyl-DL-alanin (10 mMol) und 4.4 ccm Triäthylamin (32 mMol) werden in 50 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren wird eine Lösung von 2.3 ccm Acetylchlorid (32 mMol) in 10 ccm Tetrahydrofuran zugetropft und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 2.2 ccm Triäthylamin (16 mMol) zugesetzt und erneut 1.15 ccm Acetylchlorid (16 mMol) zugetropft. Nach 3 Stunden wird abgesaugt, das Filtrat i.Vak. eingedampft und bei 0.1 Torr destilliert. Bei 100-110°C geht das Oxazol über. Ausbeute 1.1 g (51 % der Theorie), nach Schmp. mit der unter aa. erhaltenen Verbindung identisch.

b. 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5)

6.6 g 5-Acetoxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol werden in 40 ccm absolutem Pyridin 40 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen wird das Oxazolon bei 110°C (0.1 Torr) destilliert. Ausbeute 5.95 g (90 % der Theorie).

$C_{12}H_{11}NO_3$	(217.2)	Ber.: C	66.35	H	5.11	N	6.45
		Gef.: C	66.36	H	5.26	N	6.54

c. 3-Benzamido-butanon-(2)

aa. 0.160 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (0.74 mMol) werden mit 0.080 g wasserfreier Oxalsäure (0.9 mMol) 5 Minuten in einem Ölbad von 120-130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in Benzol gelöst, mit wässriger Sodalösung ausgeschüttelt, über  $MgSO_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausbeute 0.141 g kristallisiertes Keton (100 % der Theorie), Schmp. 44-55°C, nach Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther 66-68°C. Das Rohprodukt zeigt im NMR-Spektrum nur die für das Keton charakteristischen Signale und ist mit einem auf anderem Wege dargestellten 3-Benzamido-butanon-(2) identisch.

1695918

bb. 0.259 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.2 mMol) und 0.358 g Bernsteinsäure (3 mMol) werden 5 Minuten in einem Ölbad von 130°C erhitzt. Nach Lösen in verdünnter methanolischer NaOH wird kurz erwärmt, das Methanol i.Vak. abgezogen und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Ausbeute nach Verdampfen des Lösungsmittels i.Vak. 0.210 g (92 % der Theorie), Schmp. 50 - 60°C.

cc. 0.267 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.23 mMol) werden mit 2,8 g Pivalinsäure 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der Pivalinsäure bei 0.1 Torr wird der Rückstand mit 2 ccm Wasser 15 Minuten unter Rückfluß gekocht, die Lösung mit n NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Ausbeute nach Eindampfen der getrockneten Lösung i.Vak. 0.15 g (64 % der Theorie), nach dem NMR-Spektrum reines Keton.

dd. 0,265 g (1.22 mMol) 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) werden in 5 ccm Äther mit 20 kleinen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt, 10 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen und nach Zugabe von 2 ccm Wasser 15 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach Verteilen zwischen Äther und n NaOH wird die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausbeute 0.135 g (58 % der Theorie), Schmp. 50 - 60°C.

ee. 0.235 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.08 mMol) werden mit 0.150 g p-Nitrophenol (1.7 mMol) und 0.15 ccm Triäthylamin (1.1 mMol) in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur stehengelassen. Anderntags wird i.Vak. eingedampft, der Rückstand mit n HCl 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt und nach alkalisch machen mit Essigester extrahiert. Ausbeute nach Verdampfen des Essigesters i.Vak. 87 mg (42 % der Theorie) kristallisiertes, leicht gelbliches Produkt.

109819/2180

1695918

ff. 0.352 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.6 mMol) werden mit 0.190 g N-Hydroxysuccinimid (1.65 mMol) 5 Minuten auf 125°C erhitzt und anschließend 15 Minuten mit 3 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Nach Verteilen zwischen Äther und n NaOH wird die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausbeute 0.107 g (35 %), Schmp. 50 - 64°C.

gg. 0.210 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (0,97 mMol), werden in 3 ccm konz. HCl 15 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von NaOH bis zur alkalischen Reaktion wird mit Äther ausgeschüttelt, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausbeute 0.055 g (30 % der Theorie) kristallisiertes Keton.

hh. 0.285 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.31 mMol) werden in 6 ccm Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und nach Zusatz von 3 g Amberlite IR 120 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers wird die Lösung i.Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  erneut eingedampft. Durch Lösen in wenig  $\text{CCl}_4$  wird das Keton vom gleichfalls entstandenen N-Benzoyl-DL-alanin abgetrennt. Ausbeute 0.080 g kristallisiertes Keton (32 % Theorie).

ii. 0.205 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (0,04 mMol) werden in 2.5 ccm Dioxan gelöst und nach Zugabe von 2 ccm Wasser 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeiten wie beim vorigen Beispiel werden 0.053 g (29 % der Theorie) kristallisiertes Keton und 0.12 g (66 % der Theorie) N-Benzoyl-DL-alanin erhalten.

jj. 0.245 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.13 mmol) werden in 5 ccm Äther mit 0.3 ccm Borfluorid-ätherat versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Äthers i.Vak. wird mit 2 ccm Wasser 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt; mit NaOH alkalisch gemacht und das Keton mit Äther extrahiert. Ausbeute nach Verdampfen des über  $\text{MgSO}_4$  getrockneten Äthers 0.060 g (28 % der Theorie) kristallisiertes Keton.

kk. 0.343 g 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.48 mmol) werden mit 2 ccm Wasser und 6 ccm Pyridin 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i.Vak. wird der Rückstand zwischen Äther und n HCl verteilt. Die organische Phase liefert nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Eindampfen einen Rückstand, der wie unter hh. beschrieben behandelt wird. Ausbeute 0.110 g (32 % der Theorie) Keton, Schmp. 45 - 62° und 0.071 g (23 % der Theorie) N-Benzoyl-DL-alanin.

#### ll. Verschiedene Hydrolysemethoden

Bei Verwendung von Ameisensäure oder Eisessig werden neben 3-Benz-amido-butanon-(2) stets größere Mengen an N-Benzoyl-DL-alanin erhalten.

#### Beispiel 2

##### a. 5-Propionyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol

Es wird wie bei Beispiel la. verfahren. Aus 8.75 g 4-Methyl-2-phenyl-oxazolon-(5) (50 mmol), 7.2 ccm Triäthylamin (52 mmol) und 4.55 ccm Propionylchlorid (52 mmol) werden nach der Destillation 9.6 g (83 % der Theorie) Oxazol erhalten. Sdp. 136°C (1 Torr), nach NMR- und IR-Spektren einheitlich.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	(231.3)	Ber.:	C	67.52	H	5.67	N	6.06
		Gef.:	C	67.24	H	5.79	N	5.87

b. 4-Methyl-2-phenyl-4-propionyl-oxazolon-(5)

Es wird wie bei Beispiel 1b. verfahren. Aus 2.0 g 5-Propionyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (8.7 mmol) werden nach zweitägigem Stehen in wasserfreiem Pyridin und Destillation bei 122°C (0.2 Torr) 1.9 g (95 % der Theorie) nach IR- und NMR-Spektren einheitliches Oxazolon erhalten.

$C_{13}H_{13}NO_3$	(231.3)	Ber.:	C 67.52	H 5.67	N 6.06
		Gef.:	C 67.49	H 5.95	N 6.26

c. 2-Benzamido-pentanon-(3)

aa. 0.454 g 4-Methyl-2-phenyl-4-propionyl-oxazolon-(5) (1.97 mmol) und 0.200 g wasserfreie Oxalsäure (2.2 mmol) werden im Ölbad 5 Minuten auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zwischen Essigester und wässriger Soda verteilt, die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausbeute 0.381 g (95 %), Schmp. 45 - 47°C. Nach IR- und NMR-Spektren reines Keton.

bb. 0.312 g (1,35 mmol) 4-Methyl-2-phenyl-4-propionyl-oxazolon-(5) und 0.135 g wasserfreie Oxalsäure (1.5 mmol) werden in 5 ccm Toluol 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird wie unter aa. aufgearbeitet. Ausbeute 0.242 g (88 %) kristallisiertes Keton.

cc. 0.225 g 4-Methyl-2-phenyl-4-propionyl-oxazolon-(5) (0.97 mmol) und 0.110 g Oxalsäure-monohydrat (1 mmol) werden wie unter aa. beschrieben umgesetzt. Ausbeute 0.120 g kristallisiertes Keton (60 % der Theorie), Schmp. 40 - 45°C.

dd. 0.339 g 4-Methyl-2-phenyl-4-propionyl-oxazolon-(5) (1.46 mmol) werden in 5 ccm Pyridin und 2 ccm Eisessig 15 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i.Vak. wird der Rückstand in Essigester gelöst und nacheinander mit verd. HCl, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Ausbeute nach Eindampfen der über  $MgSO_4$  getrockneten Lösung i.Vak. 0.282 g (94% der Theorie),

Beispiel 3a. 5-Pivaloyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol

Es wird wie bei Beispiel 1a. verfahren. Aus 5,25 g 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on (30 mmol), 4.25 ccm Triäthylamin (31 mmol) und 3.9 ccm Pivaloylchlorid (31 mmol) werden nach der Destillation bei 0.5 Torr. neben 0.55 g Vorlauf 5.1 g (66 % der Theorie) Oxazol vom Sdp. 135°C erhalten. Schmp. 79°C, nach Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 85°C.

$C_{15}H_{17}NO_3$	(259.3)	Ber.:	C 69.48	H 6.61	N 5.40
		Gef.:	C	H	N 5.32

Beispiel 4a. 5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol

Zu 5.25 g 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on (30 mmol) und 4.1 ccm Triäthylamin (31 mmol) in 30 ccm absolutem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von 30 Minuten 3.6 ccm Benzoylbromid (30.5 mmol) in 50 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur wird abgesaugt und der Filtrerrückstand gut mit Tetrahydrofuran gewaschen. Der nach Eindampfen der vereinigten Filtrate i.Vak. verbleibende Rückstand wird in Äther gelöst und nacheinander mit verd. HCl, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Trocknen über  $MgSO_4$  und Verdampfen des Äthers i.Vak. liefert einen Rückstand, der aus wenig Äther umkristallisiert wird. 1. Fraktion 3.2 g (38 % der Theorie), Schmp. 76.5°C, oder in einer anderen Modifikation.

$C_{17}H_{13}NO_3$	(279.3)	Ber.:	C 73.11	H 4.69	N 5.02
		Gef.:	C 72.98	H 4.95	N 4.87

Eindampfen der Mutterlauge ergibt eine 2. Fraktion, 4.0 g (48 % der Theorie), Schmp. 50 - 56°C, die nach dem NMR-Spektrum schon

ca. 7 % 4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl-oxazol-5(1H)-on enthält. Sie kann ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet werden.

Wird bei der Reaktion anstelle von Benzoylbromid Benzoylchlorid verwendet, so entsteht nach dem NMR-Spektrum ein Gemisch aus 60 % 5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on und 40 % 4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl-oxazol-5(1H)-on.

Rohausbeute 100 %.

b. 4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl-oxazol-5(1H)-on

3.1 g 5-Benzoyloxy-4-methyl-2-phenyl-oxazol (11 mmol) werden in 10 ccm wasserfreiem Pyridin 29 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach Verdampfen des Pyridins i.Vak. wird in Äther aufgenommen, mit verd. HCl ausgeschüttelt und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Eindampfen i.Vak. ergibt 2.95 g (95 % der Theorie), Öl. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet werden.

c. α-Benzamido-propiophenon

aa. 0.742 g des unter b. erhaltenen 4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl-oxazol-5(1H)-ons (2,66 mmol) werden mit 0.250 g wasserfreier Oxalsäure (2.8 mmol) in einem Ölbad 5 Minuten auf 130°C erhitzt. Nach Verteilen zwischen Äther und wässrigem Natriumhydrogencarbonat wird die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausbeute 0.541 g (80%), Schmp. 80 - 98°C, aus Methylenechlorid/Petroläther umkristallisiert, Schmp. 102 - 104°C.

bb. 0.50 g (1.79 mmol) des unter b. erhaltenen 4-Methyl-2-phenyl-4-benzoyl-oxazol-5(1H)-ons werden in 5 ccm Pyridin und 1 ccm Eisessig 15 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird 1 ccm Wasser zugesetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird i.Vak. eingedampft, mit Äther aufgenommen und nacheinander mit verd. HCl, Natriumhydrogencarbonatlösung und

Wasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt nach Verdampfen der getrockneten Lösung i.Vak. 0.367 g (80 % der Theorie), Schmp. 75 - 96°C.

### Beispiel 5

#### a. Adipinsäure-bis- $\square$ 4-methyl-2-phenyl-oxazolyl-(5) $\square$ 7-ester

Aus 1.75 g 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on (10 mmol), 1.5 ccm Triäthylamin (11 mmol) und 0.7 ccm Adipinsäuredichlorid (5 mmol) werden nach der bei Beispiel 1a. beschriebenen Vorschrift ohne Destillation 2.2 g (96 % der Theorie) Rohprodukt vom Schmp. 120 - 139°C erhalten. Zur Analyse aus Essigester umkristallisiert, Schmp. 154 - 155°C.

IR (KBr): 1775 (ss); 1660 (ss); 1550 cm/(m)

NMR (CCl<sub>4</sub>): 2.2 (s)  $\square$ 6; 1.9 (m)  $\square$ 4, 2.7 (m)  $\square$ 4; 7.4 (m)  $\square$ 6, 8.1 (m)  $\square$ 4.

C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	(460.5)	Ber.:	C 67.82	H 5.25	N 6.09
		Gef.:	C 67.55	H 5.45	N 5.92

Das massenspektrometrisch ermittelte Molgewicht beträgt 460.

#### b. 1.6-Dioxo-1.6-<sup>bis</sup> $\square$ 4-methyl-2-phenyl-oxazol-5-on-yl-(4) $\square$ 7-hexan:

3.2 g Adipinsäure-bis- $\square$ 4-methyl-2-phenyl-oxazolyl-(5) $\square$ 7-ester (7 mmol) werden in 15 ccm Pyridin unter leichtem Erwärmen gelöst und 40 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert.

1. Fraktion 0.8 g (20 % der Theorie), Schmp. 90 - 104°C (enthält nach dem NMR-Spektrum ein Mol Kristalldioxan). Zur Analyse aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert, Schmp. 136°C (unscharf, nach Sintern ab 115°C, Diastereoisomere!).

IR (KBr): 1800 (ss); 1720 (ss); 1640 cm/(ss) (Identisch mit IR-Spektrum des Rohproduktes)



16

NMR ( $\text{CCl}_4$ ): 1.68 (s)  $\delta$  6.7; 1.55 (m)  $\delta$  4.7, 2.62 (m)  $\delta$  4.7; 7.4 (m)  $\delta$  6.7, 8.0 (m)  $\delta$  4.7.

Die Mutterlauge der ersten Fraktion wird eingedampft, in Äther gelöst und nach Ausschütteln mit verd. HCl und Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  i. Vak. zur Trockene gebracht. 2. Fraktion, 1.9 g (59 % der Theorie), nach IR- und NMR-Spektren mit der 1. Fraktion identisch. Mangelnde Kristallisationstendenz beruht wahrscheinlich auf der Bildung von Diastereoisomerengemischen.

c. 2.9-Dibenzamido-3.8-dioxo-decan

0.645 g 1.6-Dioxo-1.6 - $\delta$  4-methyl-2-phenyl-oxazol-5-on-yl-(4)-hexan (1.4 mMol, 2. Fraktion aus vorhergehendem Versuch) und 0.35 ccm Oxalsäure (3.9 mMol, wasserfrei) werden in einem Ölbad 5 Minuten auf 120 - 130°C erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 0.365 g (52 % der Theorie). Aus Methylenchlorid/Petroläther umkristallisiert Schmp. 165°C, nach Sintern ab 115°C.

IR (KBr): 3250 (m); 1720 (s); 1640 (ss); 1540/cm (s).

NMR ( $\text{CCl}_4$ ): 1.40 (d, J = 7 Hz)  $\delta$  6.7; 1.6 (m)  $\delta$  4.7, 2.5 (m)  $\delta$  4.7; 7.3 (m)  $\delta$  6.7, 7.7 (m)  $\delta$  4.7.

Beispiel 6

a. 5-Benzoyloxy-2.4-dimethyl-oxazol

3 ccm 2.4-Dimethyl-oxazol-5 (30 mMol) und 4.5 ccm Triäthylamin (33 mMol) werden in Tetrahydrofuran langsam unter Rühren und Eiskühlung mit 3.3 ccm Benzoylchlorid (29 mMol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute nach Aufarbeitung wie bei Beispiel 1a., jedoch ohne Destillation, 6.2 g (98 %). Das Rohprodukt besteht nach dem NMR-Spektrum aus einem Gemisch von 58 % 5-Benzoyloxy-2.4-dimethyl-oxazol und 42 % 2.4-Dimethyl-4-benzoyl-oxazol-5.

Es wird in Äther aufgenommen, mit verd. HCl und Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und nach Verdampfen des getrockneten Äthers i.Vak. destilliert. Das Produkt geht bei 115°C (0.5 Torr) über. Ausbeute 5.4 g (86 % der Theorie).

$C_{12}H_{11}NO_3$  (217.2) Ber.: C 66.35 H 5.11 N 6.45  
Gef.: C 66.46 H 5.25 N 6.56

Bei Verwendung von Benzoylbromid anstelle von Benzoylchlorid entstehen neben 80 % 5-Benzoyloxy-2.4-dimethyl-oxazol 20 % 2.4-Dimethyl-4-benzoyl-oxazolon-(5).

### Beispiel 7

#### a. 5-Acetoxy-4-isopropyl-2-phenyl-oxazol

6.1 g 4-Isopropyl-2-phenyl-oxazolon-(5) (30 mMol), 4.25 ccm Triäthylamin (31 mMol) und 2.2 ccm Acetylchlorid (31 mMol) werden wie unter Beispiel 1a. beschrieben umgesetzt. Nach 90 Minuten bei Raumtemperatur wird vom Triäthylammoniumchlorid abfiltriert, das Filtrat i.Vak. verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit verd. HCl ausgeschüttelt. Eindampfen des über  $MgSO_4$  getrockneten Äthers liefert 7.2 g (98 % der Theorie) der rohen Verbindung vom Schmp. 45 - 50°C. Sie wird durch Destillation bei 115°C (0.2 Torr) gereinigt. Ausbeute 6.4 g (87 % der Theorie). Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 52°C.

$C_{14}H_{15}NO_3$  (245.3) Ber.: C 68.56 H 6.16 N 5.71  
Gef.: C 68.35 H 6.16 N 5.66

#### b. 4-Isopropyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5)

2.35 g 5-Acetoxy-4-isopropyl-2-phenyl-oxazol (9.6 mMol) werden in 7 ccm Pyridin 14 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach Abdestillieren des Pyridins i.Vak. ging der Rückstand bei 120°C (0,1 Torr) über. Ausbeute 2.1 g (90 % der Theorie). Nach IR- und NMR-Spektren reines

4-Isopropyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5).

c. 4-Methyl-3-benzamido-pentanon-(2)

0.418 g 4-Isopropyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazolon-(5) (1.7 mMol) und 0.2 g wasserfreie Oxalsäure (2.2 mMol) werden 3 Minuten in einem Ölbad auf 125°C erhitzt. Nach Aufnehmen in Äther wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, über  $MgSO_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausbeute 0.342 (91 % der Theorie), Schmp. 82 - 89°C, nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Petroläther 95°C.

Beispiel 8

a. 5-Acetoxy-2,4-diphenyl-oxazol

Zu einer eisgekühlten Lösung von 3,5 g 2,4-Diphenyl-oxazolon-(5) (15 mMol) und 2,1 ml absolutem Triäthylamin in 50 ml absoluten Tetrahydrofuran wurden 1,2 ml (16 mMol) Acetylchlorid getropft. Nach 3 Stunden wurde i.Vak. eingedampft, der Rückstand zwischen  $lnHCl$  und Äther verteilt, die ätherische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,0 g (47,8 % der Theorie); Schmp. 95 - 96°C.

Analyse: Ber.: C 73.10 H 4.69 N 5.02

Gef.: C 72,40 H 4.57 N 4,92

b.  $\alpha$ -Benzamido- $\alpha$ -phenyl-aceton

2,8 g 5-Acetoxy-2,4-diphenyl-oxazol (10 mMol) wurden in 8.0 ml (100 mMol) Pyridin gelöst, das Pyridin anschließend im Hochvakuum ( $10^{-3}$  Torr) bei Raumtemperatur abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 1,4 g (15 mMol) wasserfreier Oxalsäure 5 Minuten in einem Ölbad von 120 - 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Benzol gelöst, mit wässriger Sodalösung ausgeschüttelt und i.Vak. einge-

dampft. Nach Umkristallisation aus Methanol wurden 0,8 g (32 % der Theorie) kristallisiertes Keton erhalten; Schmp. 103 - 104°C. Der Mischschmelzpunkt mit einem auf andere Weise hergestellten  $\alpha$ -Benzamido- $\alpha$ -phenyl-aceton zeigte keine Depression.

### Beispiel 9

#### a. 5-Benzoyloxy-2,4-diphenyl-oxazol

Zu einer eisgekühlten Lösung von 7,1 g (30 mMol) 2,4-Diphenyl-oxazol-5(1H)-on und 4,2 ml (30 mMol) Triäthylamin in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran wurden 3,7 ml (32 mMol) Benzoylchlorid getropft. Nach 3 Stunden wurde i.Vak. eingedampft, der Rückstand zwischen 1nHCl und Äther verteilt, die ätherische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Die Ausbeute betrug 5,2 g (51 % der Theorie); Schmp. 130 - 132°C.

Analyse:	Ber.:	C 77,40	H 4,43	N 4,10
	Gef.:	C 77,50	H 4,42	N 4,28

#### b. $\alpha$ -Benzamido- $\alpha$ -phenyl-acetophenon

0,34 g (1 mMol) 5-Benzoyloxy-2,4-diphenyl-oxazol wurden in 2 ml (25 mMol) Pyridin gelöst, das Pyridin anschließend im Hochvakuum ( $10^{-3}$  Torr) bei Raumtemperatur abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 0,14 g (1,5 mMol) wasserfreier Oxalsäure 5 Minuten in einem Ölbad bei 120 - 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Benzol gelöst, mit wässriger Sodalösung ausgeschüttelt und i.Vak. eingedampft. Die Ausbeute betrug 0,25 g (81 % der Theorie); nicht destillierbares Öl.

### Beispiel 10

#### a. 5-(4-Methoxy-benzoyloxy)-4-methyl-2-phenyl-oxazol

Zu einer eiskalten Lösung von 17,25 g 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on

(98,5 mMol) und 14 ml Triäthylamin (101 mMol) in 140 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Rühren und Eiskühlung 16,8 g Anissäurechlorid (98,5 mMol) in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach dreistündigem Rühren bei 0°C und Stehenlassen im Kühlschrank über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Äther suspendiert und mit 2nHCl ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und der Rückstand aus Benzin (100 - 140°C) umkristallisiert. Ausbeute: 17,7 g (57,3 % der Theorie), Schmp. 101°C.

C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	(309,3)	Ber.: C 69,90	H 4,89	N 4,53
		Gef.: C 69,30	H 4,87	N 4,57.

b) 2-Benzamido-4'-methoxy-propiophenon

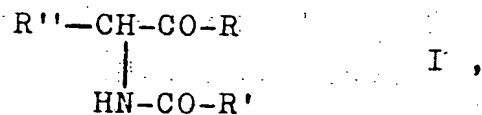
Eine Lösung von 6,2 g 4-Methyl-2-phenyl-5-(4-methoxy-benzoyloxy)-oxazol (20 mMol) in 100 ccm absolutem Pyridin wird 1 Stunde unter Feuchtigkeitsausschluß auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das als Öl anfallende rohe 4-Methyl-4-(4-methoxy-benzoyl)-2-phenyl-oxazol-5(1H) im Gemisch mit 1,9 g wasserfreier Oxalsäure (21 mMol) auf 130°C erhitzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung (nach ca. 5 Minuten) wird das Reaktionsgemisch in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird einmal aus Toluol/Benzin und ein weiteres mal aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält so farblose Kristalle vom Schmp. 146 - 147°C.

Ausbeute: 2,8 g (49,5 % der Theorie).

C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	(282,3)	Ber.: C 72,07	H 6,05	N 4,94
		Gef.: C 72,30	H 6,20	N 4,93

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von N-Acyl- $\alpha$ -aminoketonen der allgemeinen Formel I



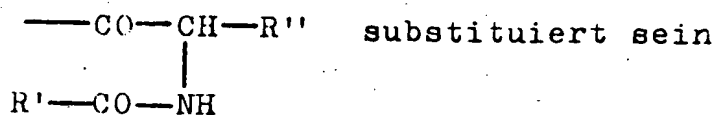
in der

R einen aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Rest,

R' einen aliphatischen oder aromatischen Rest oder einen  $\alpha$ -Aminoacylrest, der auch Bestandteil einer Peptidkette sein kann, und

R'' einen aliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest

bedeuten, wobei die erwähnten aliphatischen Reste gegebenenfalls durch Halogenatome, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen, Aminogruppen, Carboxyl- oder Carbalkoxygruppen und die erwähnten aromatischen und araliphatischen Reste im aromatischen Ring gegebenenfalls durch Hydroxyl-, Alkoxy-, Mercapto- und Alkylmercaptogruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, freie Aminogruppen, Acylaminogruppen oder Carboxylgruppen substituiert sein können und der Rest R gegebenenfalls auch durch die Gruppe

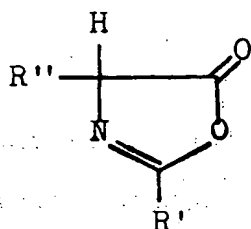


kann,

sowie von deren entacylierten Derivaten, dadurch gekennzeichnet,

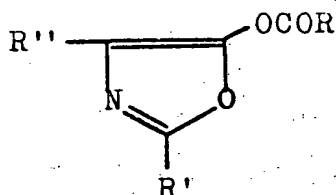
daß

ein Oxazolon der Formel II



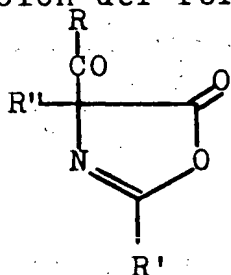
II ,

in der R' und R'' die angeführten Bedeutungen aufweisen, mittels eines reaktionsfähigen Derivats einer Carbonsäure der Formel RCOOH oder mittels des entsprechenden Ketens in Gegenwart einer Base O-acyliert wird, die gebildete Verbindung der Formel III



III ,

in der die Reste R, R' und R'' die angeführten Bedeutungen aufweisen, in Gegenwart einer heteroaromatischen Base zu einem 4-Acyloxazolone der Formel IV



IV ,

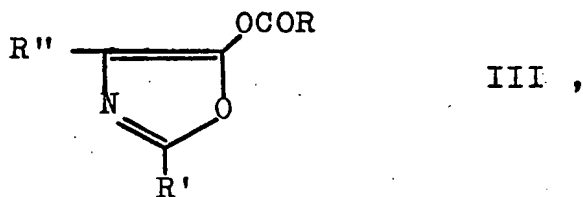
in der R, R' und R'' die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweisen, umgelagert wird und dieses anschließend unter Abspaltung von Kohlendioxyd mit Säuren oder sauren Agentien oder durch Erwärmen mit wässrigem Pyridin oder wässrigem Dioxan gespalten wird und die erhaltene Verbindung der Formel I gewünscht nfalls nach bekannten Methoden entacyliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Acylierung der Verbindung der Formel II als Base ein tertiäres aliphatisches Amin verwendet wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als heteroaromatische Base bei der Umlagerung der O-Acyl-Verbindung der Formel III zu dem 4-Acyloxazolon der Formel IV Pyridin verwendet wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Spaltung der Verbindung der Formel IV wasserfreie Oxalsäure, wasserfreie Bernsteinsäure oder Pyridin in Eisessig verwendet wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Spaltung bei Temperaturen zwischen 100 und 130°C durchgeführt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Spaltung der Verbindung der Formel IV mit Salzsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Pivalinsäure, konzentrierter Schwefelsäure in Äther, mit Borfluorid-ätherat oder mit einem sauren Ionenaustauscher durchgeführt wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsstoff statt eines isolierten Oxazolons der Formel II das durch Acylierung der entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäure erhaltene Reaktionsgemisch verwendet wird.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Acylierung der Oxazolone der Formel II in Gegenwart einer heteroaromatischen Base direkt zu einem 4-Acyloxazolon der Formel IV durchgeführt wird.



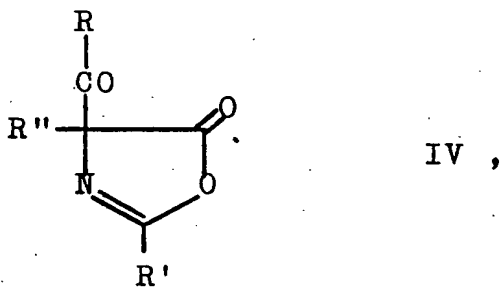
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß die 4-Acyloxazolone der Formel IV ohne vorherige Isolierung gespalten werden.

10. Neue 5-Acyloxyoxazole der Formel



in der die Reste R, R' und R'' die angeführten Bedeutungen besitzen.

11. Neue 4-Acyloxazolone der Formel



in der die Reste R und R'' die angeführten Bedeutungen aufweisen und R' einen gegebenenfalls in der angegebenen Weise substituierten gesättigten aliphatischen oder aromatischen Rest oder einen  $\alpha$ -Aminoacylrest, der auch Bestandteil einer Peptidkette sein kann, bedeutet.